

循環器 動脈硬化症のコレステロール低下療法

著者	馬淵 宏
雑誌名	日本内科学会雑誌
巻	87
号	3
ページ	540-547
発行年	1998-03-10
URL	http://hdl.handle.net/2297/7206

IV. 循環器

1. 動脈硬化症のコレステロール低下療法

金沢大学第二内科 馬^{よぶち} 瀧^{ひろし} 宏

Key words: 高コレステロール血症, コレステロール低下療法, 冠動脈硬化症

はじめに

動脈硬化は多くの危険因子で発症進展する(表1)。特に高LDL-コレステロール(CHOL)血症は最も重要な危険因子で、CHOLは動脈硬化の原因物質とみなされる。従って、高CHOL血症の治療は動脈硬化症の原因療法である。一方、血清HDL-CHOLが60mg/dl以上を示す高HDL血症は「負の危険因子」であり、高LDL-CHOL血症以外の正の危険因子を1つ相殺できるとされている。

1. 血清脂質およびリポ蛋白代謝

血清脂質は血中ではアポ蛋白と結合してリポ蛋白を形成している。血清リポ蛋白代謝経路は図1に示したが、この代謝経路に関係したアポ蛋白、リポ蛋白レセプター、酵素、脂質運搬蛋

白の遺伝子DNAはほとんど解明されており、それらの染色体上の局在もすべて明らかにされている。これらの遺伝子異常により多数の遺伝性高脂血症が発症する。血清CHOLを運搬する主たるリポ蛋白はLDLとHDLである。LDLは肝臓から末梢へCHOLを運搬し(CHOL転送経路)、HDLは末梢から肝臓へCHOLを運搬する(CHOL逆転送経路)。従って、LDLが過剰になれば動脈硬化が促進し(LDL=悪玉)、HDLが多ければ動脈硬化は抑制される(HDL=善玉)。

2. 高脂血症治療の原則

元来、CHOLは生体にとって極めて重要な物質である。細胞膜の構成成分として、副腎皮質や性腺ではステロイドホルモン、肝では胆汁酸の前駆物質として生体に必須の物質である。それ故、生体はCHOLを体内に有効に利用しよう

表1. 高LDL-コレステロール血症以外の冠危険因子(NECPによる)

正の危険因子	
1. 年齢:	男性 ≥ 45 歳 女性 ≥ 55 歳または早期閉経でエストロゲン補充療法を受けていないもの
2.	早発性冠動脈疾患の家族歴
3.	喫煙
4.	高血圧症
5.	低HDL-コレステロール血症(< 35 mg/dl)
6.	糖尿病
負の危険因子	
1.	高HDL-コレステロール血症(≥ 60 mg/dl)

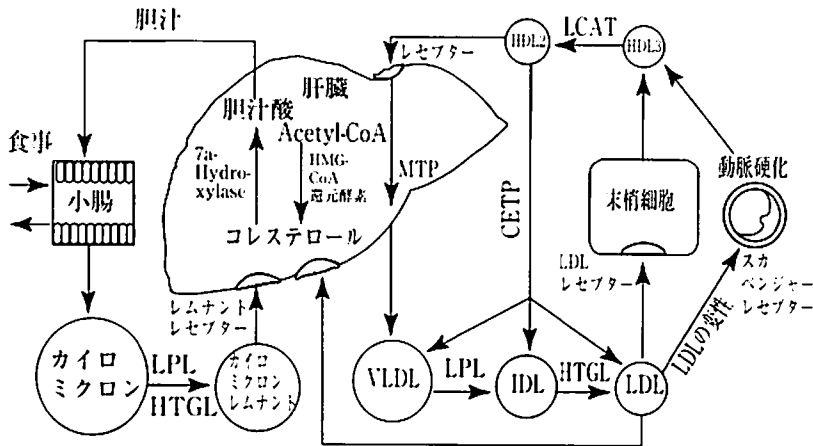


図1. ヒトにおける血清リポ蛋白代謝経路

との機序が幾重にも作用している (図1)。

- ① 食事のCHOLが有効に吸収される。
- ② 吸収されたCHOLはすべて肝に取り込まれる。
- ③ 肝ではHMG-CoA還元酵素によりCHOLが合成される。
- ④ 肝のCHOLはVLDLとして分泌され、やがてLDLとなり、末梢細胞のレセプターを介して取り込まれる。
- ⑤ 生体内ではステロール分解酵素はない。
- ⑥ 末梢でいらなくなったCHOLはHDLにより肝へ運ばれる (CHOLの逆転送経路)。
- ⑦ HDL-CHOLはコレステロール転送蛋白により再びLDLへ運ばれる (CHOL再利用経路)。
- ⑧ 肝へ運ばれたCHOLは胆汁酸となり、排泄された胆汁酸は再吸収される (胆汁酸の腸肝循環)。

このCHOLの体内保持機構は野生動物や飢餓に陥りやすい食糧難の地域の人々には重要な機構であるが、飽食時代には逆に不利な機構と考えられる。数十～数百万年前から進化してきた生体の機構が戦後わずか数十年で全く環境が逆転したことになる。「生活習慣病」と言われるもののほとんどが同じように生体の生理代謝系と過食という環境の食い違いで生じたものである。

従って、高CHOL血症の治療はLDL-CHOLを増やそうとする生理機構をブロックすることである。

3. HMG-CoA還元酵素阻害剤の開発

高CHOL血症治療におけるHMG-CoA還元酵素阻害剤の開発は特筆すべきものであった¹⁾。1971年頃、共 (株) 醗酵研究所の遠藤章博士らはこのHMG-CoA還元酵素阻害剤を微生物の培養液から検索中であつたが、青カビの一種である*Penicillium citrinum*からML-236B (コンパクチン) を単離した¹⁾。1981年われわれがヘテロFH患者にHMG-CoA還元酵素阻害剤を投与した成績は劇的であり²⁾、かつて経験したことのないLDL-CHOLの低下が確認できた。われわれの論文に対してGoldstein & Brownが次のように論評している³⁾。『…… Many hurdles must be overcome before compactin or mevastatin can be accepted as a “penicillin” for hypercholesterolemia……』。この“penicillin”には2つの意味がある。第1に本剤は*Penicillium citrinum*の産物であり、一種の抗生物質であること、第2は感染症に対するペニシリンのごとく、高CHOL血症治療に画期的な薬剤であるとの意味である。HMG-CoA還元酵素阻害剤の中で1989年10月メバロチン[®]が、さらに1991年12

表2. コレステロール低下療法の歴史

年号	発表者など	雑誌
1974	Brown & Goldstein : Discovery of LDL-receptor	
1976	Endo et al. : Discovery of compactin	J Antibiot 29 : 1346, 1976
1981	Mabuchi et al. : Compactin in FH	N Engl J Med 305 : 478, 1981
1983	Mabuchi et al. : Compactin & cholestyramine in FH	N Engl J Med 308 : 609, 1981
1985	Brown & Goldstein : Nobel Prize	
1986	LDL-apheresis was developed in Japan	
1987	Lovastatin was marketed in USA	
1989	Pravastatin was marketed in Japan	
1990	FATS (Lovastatin & colestipol)	N Engl J Med 323 : 1289, 1990
1991	Simvastatin was marketed in Japan	
1994	4S (Simvastatin)	Lancet 344 : 1383, 1994
1996	WOSCOPS (Pravastatin)	N Engl J Med 333 : 1301, 1995
1996	CARE (Pravastatin)	N Engl J Med 335 : 1001, 1996
1997	LIPID (Pravastatin)	
1997	AFCAPS/TexCAPS (Lovastatin)	
1998	AVERT (Atorvastatin)	

月リボバス[®]が発売され、欧米ではさらに3剤発売されており、まさに、“高コレステロール血症に対するペニシリン”、“動脈硬化症に対するペニシリン”と評価される時期に至っている。大部分の家族性高コレステロール血症（Familial hypercholesterolemia, FH）では高CHOL血症の治療目標値を達成するには、いくつかの作用機序の異なる薬物の併用が必要となる。特にHMG-CoA還元酵素阻害剤と陰イオン交換樹脂の併用は最も強力で、LDL-CHOLは50%以上低下する最も強力なCHOL低下療法である⁹。新しい陰イオン交換樹脂MCI-196は服用量が少なく、同等の効果が期待できる。われわれの論文にあるような強力なCHOL低下療法の開発により“高CHOL血症を治療することにより冠動脈硬化症の予防と治療が可能か？”を検証する時代に至ったとScience誌で論評された⁹。

高CHOL血症に関するBrown & Goldsteinの最初の論文から25年、現在までにCHOLと冠動脈疾患の関係を実証する臨床試験が数多く発表されている。その主な出来事を表2に示したが、第一期ではわが国も貢献し、第二期では欧米と

表3. コレステロール低下による大規模臨床試験

対象のコレステロール値	一次予防	二次予防
高値	WOSCOPS	4S
平均的な値	AFCAPS/TexCAPS	CARE, UPID

並行してわが国でもスタチンを発売したが、第三期に至っては残念ながらわが国がほとんど貢献できなかったことになる。

4. CHOL低下による冠動脈疾患の一次予防試験と二次予防試験

HMG-CoA還元酵素阻害剤は現在世界的で最も多く使用されているCHOL低下剤である。このスタチン系薬剤による長期大規模臨床試験が実施されすばらしい成果が得られている。それらの臨床区分を表3に示すが、すべてのメジャーな領域は実施済みである。残りはマイナーな臨床試験しか残されておらず、「CHOL低下療法により動脈硬化は克服されたか？」とさえ考えられるに至った。その中で主な臨床成績を解説する。

1) 一次予防試験（表4）

表 4. 脂質低下療法による心血管イベントの低下率

	試験名	脂質低下剤	コレステロール 低下率%	心血管イベント 低下率%
一次予防試験	Cooperative Trial	クロフィブレート	9	20
	Upjohn Trial	コレステチポール	14	23
	LRC-CPPT	コレステチラミン	8.5	19
	Oslo Study	ライフスタイル改善	9	47
	Helsinki Heart Study	ゲムフィプロジル	10	34
	WOS-COPS	ブラバスタチン	20	31
二次予防試験	Coronary Drug Project	クロフィブレート	6	9
		ニコチン酸	10	15
	Stockholm Trial	クロフィブレート + ニコチン酸	13	29
	POSCH	部分回腸切除術	23	35
	SSS Study	シンバスタチン	25	34
	CARE	ブラバスタチン	32*	24
	LIPID	ブラバスタチン		23

*: LDL-CHOL

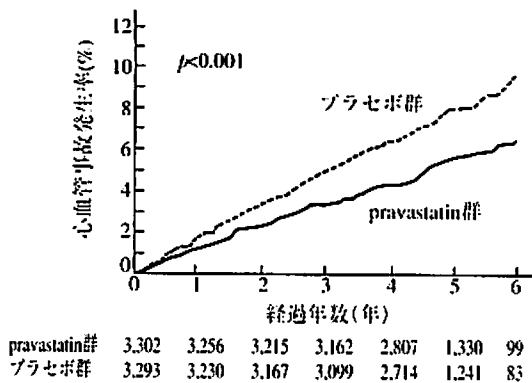


図 2. WOS-COPS

pravastatin投与群とプラセボ群における致死性および非致死性心血管事故発生率。Kaplan-Meier曲線。

a) West of Scotland Coronary Prevention Study (WOS-COPS)⁶⁾では、平均CHOLが 272 ± 23 mg/dlの男性患者6595人を2群に分け、平均4.9年間追跡調査した。血清総CHOLは20%、LDL-Cは26%低下し、HDL-Cは5%増加し、致死性・非致死性心筋梗塞は31%低下し ($p < 0.001$) (図2)、総死亡率も22%低下した ($p = 0.051$)。しかも、治験開始半年頃からプラセボ群とブラバスタチン投与群に差がみられる。

この成績はわが国の患者にも適応できると思われる。何故なら、われわれが家族性高CHOL

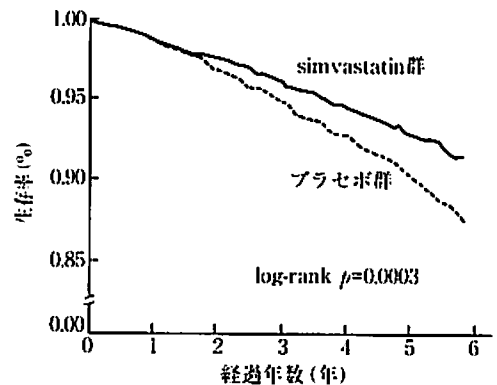


図 3. 4S

simvastatin投与群とプラセボ群における全死因からみた生存率。Kaplan-Meier曲線。

血症 (FH) 患者32例にブラバスタチン20mg/日を8年間投与した成績⁷⁾では血清総CHOLは22%、LDL-Cは29%低下し、HDL-Cは4%増加し、WOS-COPSと同等の脂質低下が得られているからである。ただし、相対危険度の低下は適応できるが、元来、心血管イベントの発症頻度はスコットランドではわが国の10倍であることを念頭におかなければならない。

b) AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas

Coronary Atherosclerosis Prevention Study)

1997年の米国心臓学会でその成績の一部が発表されたが正式な論文は未発表である。血清CHOL値が180~264mg/dlと平均的な値(平均221mg/dl)で、HDL-CHOLが低い(男性 ≤ 45 mg/dl, 女性 ≤ 47 mg/dl)6605人を2群に分け、プラセボとロバスタチン20~40mg/日を投与し5年間追跡調査した。冠動脈疾患死と非致死性心臓発作は36%減少した。CHOL低下療法の適応範囲がさらに広げられる可能性を示唆する成績と言える。

績と言える。

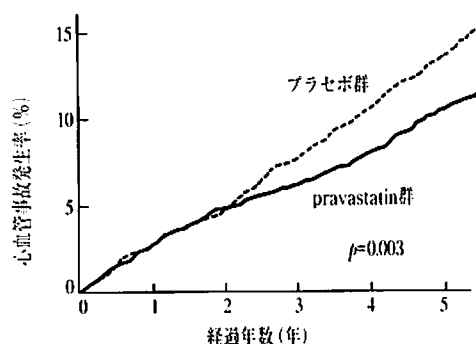
2) 二次予防試験(表4)

a) 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)*

狭心症または心筋梗塞の既往歴をもつ患者4444人をプラセボ群とシンバスタチン投与群に分けて検討した。シンバスタチン投与群では血清CHOLおよびLDL-CHOLはそれぞれ25%及び35%低下し、HDL-CHOLは8%増加した。平均5.4年間の経過観察で非致死性心筋梗塞は37%減少し、虚血性心疾患死は42%減少した。総死亡も30%減少した(図3)。

b) CARE (Cholesterol and Recurrent Events)⁹⁾

対象は血清CHOL値が240mg/dl以下で21~75歳の男性心筋梗塞患者3583名と閉経後女性心筋梗塞患者576名で、平均血清CHOL 209mg/dl, LDL-CHOL 139mg/dlであり、2群に分けプラバスタチン40mg/日とプラセボを投与し、5年間経過観察した。非致死性心筋梗塞および致死性冠動脈イベントはプラバスタチン群では10.2%、プラセボ群では13.2%で3ポイント低下し、相対危険度は24%低下した($p<0.003$)(図4)。LDL-CHOL 150mg/dl以上の群では相対危険度



プラセボ群	2,078	2,009	1,956	1,881	1,810	854
pravastatin群	2,081	2,015	1,963	1,915	1,856	900

図4. CARE

pravastatin投与群とプラセボ群における致死性および非致死性心血管事故発生率, Kaplan-Meier曲線。

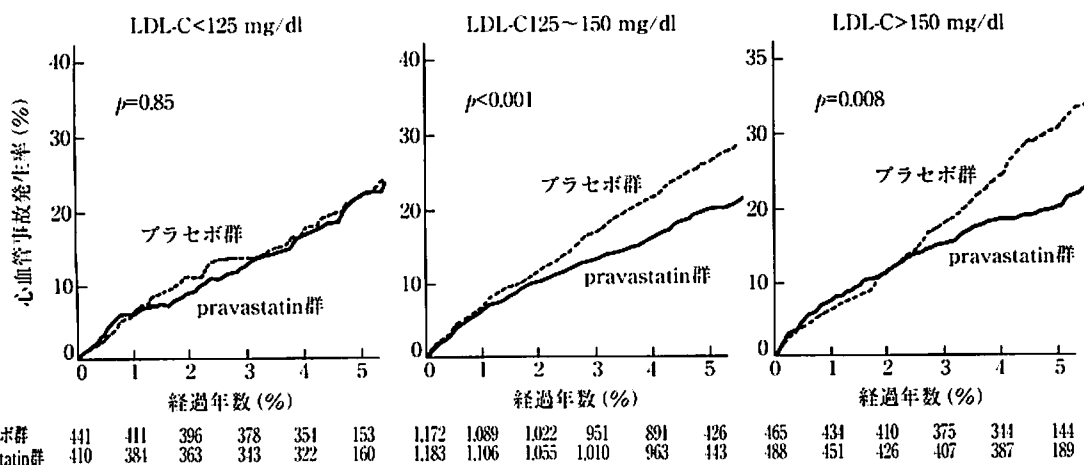


図5. CAREにおけるLDL-C値別の検討

LDL-C別の致死性および非致死性心血管事故発生率, LDL-C 125~150mg/dl, >150mg/dlでは有意差があるが, LDL-C<125mg/dl群では有意差が認められない。

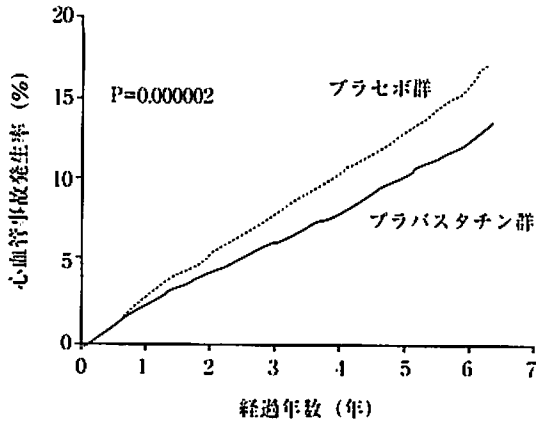


図6. LIPID

プラバスタチン投与群とプラセボ群における致死性および非致死性心血管事故発生率。Kaplan-Meier曲線。

は35%低下し、LDL-CHOL 125~150mg/dlの群では26%低下したが、LDL-CHOL 125mg/dl以下の群ではプラセボ群とは有意差がなかった(図5)。

c) LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) Study

対象は血清CHOL値が155~270mg/dl(平均213mg/dl)の平均的な血清CHOL値で、すでに心臓発作を経過したか、不安定狭心症で入院したことのある患者9000人(男性7503人、女性1511人)である。プラセボ群とプラバスタチン群(40mg/d)に分け、6年間経過観察した。その結果冠動脈疾患死は24%低下し($p<0.004$)、致死性および非致死性心筋梗塞は23%低下し(図6)($p<0.000002$)、総死亡は23%低下した($p<0.000002$)。

5. HMG-CoA還元酵素阻害剤による冠動脈狭窄の退縮—冠動脈造影による検討

表5にHMG-CoA還元酵素阻害剤による脂質低下と冠動脈狭窄病変の進展、退縮を冠動脈造影により検討した主な報告を示した。いずれの

表5. コレステロール低下療法による冠動脈狭窄の変化と臨床的心血管イベント抑制効果

試験名	患者数	登録条件*	治療内容***		LDL-C 変化率 (%)	HDL-C 変化率 (%)	治療期間脈狭窄率の変化Δ(%S)			イベント 抑制(%)
			コント ロール群	薬剤投与群			(年)	コント ロール群	治療群	
NHLBI-II	143	CAD, LDL	D	D+R	-31	+8	5	—	—	33
CLAS-I	188	CABG	D(-)	D+R+N	-43	+37	2	—	—	25
CLAS-II	138	CABG	D	D+R+N	-40	+37	4	—	—	43
POSCH	838	MI, CHOL	D	D+PIB±R	-42	+5	9.7	—	—	35
FATS	146	CAD, apoB	D±R	D+R+N	-32	+43	3	+2.1	-0.9*	80*
				D+R+L	-46	+15	3	+2.1	-0.7*	70*
STARS	90	CAD, CHOL	U	D	-16	+0	3	+5.8	-1.1	69*
				D+R	-36	-4	3	+5.8	-1.9*	89*
Lifestyle	48	CAD	U	V+M+E	-37	+5	1	+3.4	-2.2*	0 vs 1
UC-SCOR	97	FH	U	D+R+N±L	-39	+25	2	+0.8	-1.5	1 vs 0
REGRESS	653	CAD	D	D+P	-25	+9	2	+0.10mm	+0.06 mm	93 vs 59
SCRIP	300	CAD	U	D+R/L/N/F	-21	+13	4	—	—	50
Heidelberg	113	CAD	U	D+E	-8	+3	1	+3.0	-1.0	27
MAAS	381	CAD	D	D+S	-31	+7	4	+3.6	-2.6	51 vs 40
CCAIT	299	CAD	D	D+L	-29	+5	2	+3.5	+2.2	
HARP	79	CAD	D	D+P+R+N+F	-41	+13	2.5	+2.4	+2.1	12 vs 8
BECAIT	92	MI	D	D+BF	-2	+9	2.5	+4.3	+1.7	11 vs 3

* CAD: Coronary artery disease,

** D: Diet, U: Usual care

*** R: Resin, N: Nicotinic acid, PIB: Partial ileal bypass, L: Lovastatin, P: Pravastatin, S: Simvastatin, E: Exercise, F: Fibrate, BF: Bezafibrate

(Greg Brown, et al.: Circulation 87: 1781—1791, 1993, に追記)

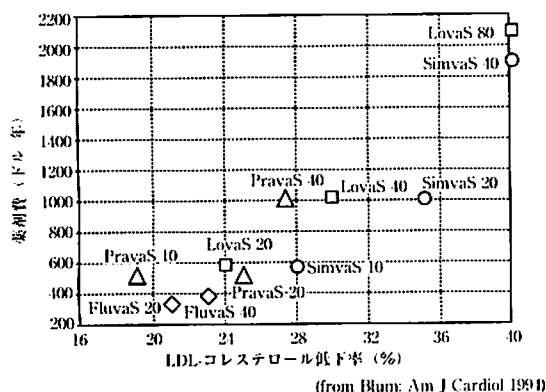


図7. LDL-コレステロール低下率(%)とHMG-CoA還元酵素阻害剤のコスト

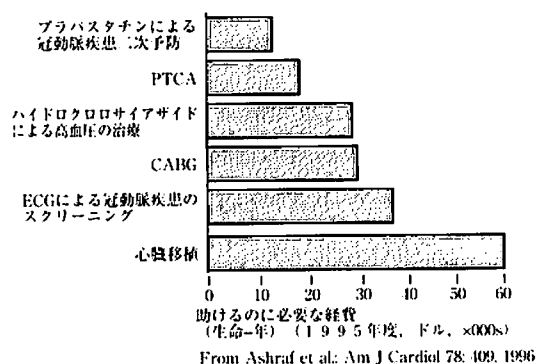


図8. 救命に要するコストの治療法別比較

報告もHMG-CoA還元酵素阻害剤により強力に血清脂質を下げれば冠動脈病変の進展を阻止し、退縮させようとしている。

6. 今後の課題

血清CHOL低下により冠動脈疾患の一次予防、二次予防が可能であることは疑いない。今後検討すべき課題として①スタチンと他の脂質低下剤、②スタチン対スタチン、③脂質低下療法とインターベンションの比較検討が必要となる。特に③に関する検討が注目される。米国の心臓病学者Forresterらは脂質低下療法は冠動脈疾患の一次予防と二次予防に確実な効果がある¹⁰⁾。現在、頻繁に行われている血行再建術との比較試験、または両治療法の併用の効果を検

討すべき時期であると提言している。McCormickらはアトロバスタチンによるコレステロール低下療法とカテーテルによる血行再建術の比較試験(AVERT)を行っている¹¹⁾。18カ月の経過観察で心血管イベントを比較する計画である。

高脂血症の最終的な目標は動脈硬化性疾患の予防と治療であり、長期臨床試験により数多くの好成績が報告された現時点ではエビデンスに基づいた薬剤に限り使用される傾向が強くなるであろう。しかも、高CHOL血症治療を“treatment for life”、CHOL低下剤を“a pill for every ill”とは言えないまでも、このような薬剤は単に脂質低下剤だけにとどまらず、“動脈硬化予防薬”または“動脈硬化治療薬”としての適応が与えられるべきであるし、CHDの二次予防には血清脂質値の如何によらず処方されても良いのではないかと考えられる¹²⁾。

LDL-CHOLの%低下とCHDの一次予防、二次予防は相関していると考えられるので、同一LDL-CHOL低下に要するコストが問題となる。図7に示すごとく、LDL-CHOLとコストが相関を示すことがわかる。また種々の治療に比較してHMG-CoA還元酵素阻害剤による二次予防が最も経済効率のよい治療といえる(図8)。

おわりに

HMG-CoA還元酵素阻害剤により血清CHOLは確実に低下し、冠動脈疾患は一次予防で31%、二次予防で37%低下する結果、全体として冠動脈疾患が半減することが予想できる。

Am J Cardiolの編集主幹Roberts博士は最近のeditorialのタイトルで以下のように述べている¹³⁾。

The underused miracle drugs: The statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease.

1996年Scienceの特集“心血管疾患”の冒頭で、Brown & Goldsteinは次のようなタイトル

を掲げてコレステロール低下療法の進歩を評価している。

Heart attacks : Gone with the century?¹¹⁾

文 献

- 1) Endo A. et al: ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. J Antibiot (Japan). 29: 1348, 1976.
- 2) Mabuchi H. et al: Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 305: 478, 1981.
- 3) Brown MS, Goldstein JL: Lowering plasma cholesterol by raising LDL receptors. N Engl J Med 305: 515, 1981.
- 4) Mabuchi H. et al: Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia. Additive effects of compactin and cholestyramine. N Engl J Med 308: 609, 1983.
- 5) Kolata G: Cholesterol-heart disease link illuminated. Science 221: 1164, 1983.
- 6) Shepherd J. et al: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med. 333: 1301, 1995.
- 7) 馬淵 宏, 五島雄一郎, プラバスタチン長期投与研究会: プラバスタチン (メバロチン) 長期投与の有効性と安全性 (8年間多施設共同研究) 第一報: 家族性高コレステロール血症患者における検討. Geriatr Med 34: 339, 1996.
- 8) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 344: 1383, 1994.
- 9) Sacks FM. et al: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 33: 1001, 1996.
- 10) Forrester JS, Shah PK: Lipid lowering versus revascularization. An idea whose time (for testing) has come. Circulation 96: 1360, 1997.
- 11) McCormick LS. et al: Rationale, design, and baseline characteristics of a trial comparing aggressive lipid lowering with atorvastatin versus revascularization treatment (AVERT). Am J Cardiol 80: 1130, 1997.
- 12) Byrne CD, Wild SH: Editorial. Lipids and secondary prevention of ischemic heart disease. Lipid lowering treatment is now indicated for patients with "normal" cholesterol concentrations. B Med J 313: 1273, 1996.
- 13) Roberts WC: Editorial. The underused miracle drugs: the statin drugs are to atherosclerosis what penicillin was to infectious disease. Am J Cardiol 78: 377, 1996.
- 14) Brown MS, Goldstein JL: Heart attacks: gone with the century? Science 272: 629, 1996.